

Het alfabet van hersenontwikkeling

Marten P. Smidt

Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, Department of Pharmacology and Anatomy, University Medical Center Utrecht, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht, The Netherlands

m.p.smidt-2@umcutrecht.nl; www.martensmidtlab.eu

Inhoudsopgave

1	Ontwikkeling van onze hersenen.	3
2	Hersenontwikkeling en ziekte.	4
3	Een concept voor fundamenteel onderzoek naar hersenontwikkeling.	6
4	Een blik op de toekomst.	7
5	Fundamenteel onderzoek in Nederland.	7
6	Een woord van dank	8

1 Ontwikkeling van onze hersenen.

Onze hersenen vormen verreweg het meest complexe orgaan van ons lichaam en is essentieel voor al ons functioneren. Naast basis lichaamsfuncties regelt het meer hogere functies zoals ons bewustzijn, een factor die ons vrijwel uniek maakt in het dierenrijk. Kennis van de hersenen is van wezenlijk belang, niet alleen in verband met pathologie maar ook omdat het raakt aan de kern van ons menselijk bestaan. Onderzoek naar de hersenen staat feitelijk nog in de kinderschoenen en wordt veelal uitgevoerd op modellen omdat de menselijke hersenen weinig toegankelijk zijn voor fundamenteel onderzoek, alhoewel daar recentelijk door geavanceerde beeldvormingstechnieken een belangrijke stap is gemaakt.

Het centraal zenuwstelsel is een systeem dat al vroeg in de ontwikkeling ontstaat uit een geselecteerde cel groep aan de rug zijde van het ontwikkelende embryo. Deze cellen bewegen in een inwaartse richting om een neurale buis te vormen. Dit vroege zenuwstelsel bestaat dan slechts uit neuronale voorloper cellen, die feitelijk nog in staat zijn om verschillende typen neuronen voort te brengen. Ondanks deze niet ontwikkelde status is er wel informatie beschikbaar voor deze voorloper cellen die de richting bepalen van de verdere ontwikkeling. Die informatie bestaat uit een concentratie verschil van signaal moleculen van hoofd tot staart en van rug tot buikzijde, die aangeeft waar de cellen zich exact bevinden. Die zogenaamde positionele informatie bepaald de toekomstige ontwikkelingspatronen van de vroege voorloper cellen. Zij kunnen dan verder uitgroeien en iedere specifieke neuronale groep vormen in het centraal zenuw stelsel. Om de positionele informatie door te geven aan die ontwikkelende neuronen worden signaal gebieden gemaakt. Die signaal gebieden geven de positionele informatie door en zorgen voor fine tuning van lokale ontwikkeling van neuronen tot functionele eenheden. Met het gereed komen van functionele hersenkernen worden processen als verplaatsing en uitgroei belangrijk om het neurale netwerk tot stand te laten komen. Met verplaatsing wordt bedoeld dat de pas geboren neuronen bewegen naar de juiste positie om contact te kunnen maken met andere specifieke neuronale groepen. De uitgroei betekend dat de neuronen uitlopers vormen, axonen en dendrieten genaamd, om contact te bewerkstelligen met andere neuronen. Beide processen zijn zeer complex, vooral wanneer men zich realiseert dat de ontwikkelende hersenen duizelingwekkende hoeveelheden neuronen bevat. Om het geheel in goede banen te leiden zijn er moleculaire equivalenten aanwezig van bewegwijzering. Neuronen kunnen die bewegwijzering aflezen en gebruiken om de goede weg te vinden naar de specifieke bestemming.

Wanneer het vroege netwerk gevormd is dan worden de eerste signalen doorgegeven middels moleculaire boodschappers. Dit zijn moleculen die worden afgegeven door het ene neuron en kunnen worden ontvangen en begrepen door een ander neuron. Deze vroege communicatie is erg van belang om het vroege netwerk te stabiliseren. Indien deze communicatie niet werkt dan kunnen zender en ontvanger allebei verloren gaan. Dit proces van "gebruik het of verlies het" kan ook belangrijk zijn bij specifieke ziekte processen. De vroege communicatie is ook van belang voor het correct laten functioneren van het netwerk. Een prachtig voorbeeld hiervan is gegeven door de afstemming van de informatie die gegeven wordt door het netvlies in de ogen en die vervolgens gerepresenteerd wordt in het eerste ontvangst systeem in de hersenen, het tectum. Dit wordt ook wel de netvlies-tectum kaart genoemd. Voor de geboorte sturen de afzonderlijke delen van het netvlies informatie naar de hersenen, daarbij wordt de specifieke positie van dat deel van het netvlies geprogrammeerd voor een specifieke positie in het tectum. Er ontstaat op die manier een exact evenbeeld van het netvlies in de hersenen. De informatie die gestuurd wordt door het netvlies ontstaat door spontane licht flitsen. Verlies van deze spontane activiteit van het netvlies veroorzaakt een gebrek in de kaart opbouw en leid daarmee tot verlies van de primaire informatie overdracht.

Deze genoemde processen zorgen ervoor dat er een evenwichtig systeem ontstaat van neurale netwerken die ten grondslag liggen aan uitzonderlijke functies zoals bewustzijn en geheugen.

2 Hersenontwikkeling en ziekte.

Het zal u niet verbazen dat er veel mis kan gaan gedurende dit complexe proces van hersenontwikkeling. Het beoordelen en genezen van aandoeningen aan het zenuwstelsel vormt één van de grootste uitdagingen voor de geneeskunde. Niet in het minst omdat onze kennis nog steeds erg beperkt is.

Hersenaandoeningen kunnen grofweg gegroepeerd worden als aangeboren of genetisch, medicatie of drugs geïnduceerd, direct letsel door bijvoorbeeld infecties en door ouderdom. Aangeboren of genetische aandoeningen ontstaan wanneer er in de programmering van neuronen en neurale netwerken een fout ontstaat. Dit kan het gevolg zijn van chromosomale afwijkingen, specifieke mutaties, dan wel virale aandoeningen. Het gevolg is een verstoorde ontwikkeling met vaak ernstige gevolgen voor het functioneren. Soms zijn de initiële functies onaangedaan, maar ontstaan later in het leven problemen zoals bij de ziekte van Huntington. Deze ernstige degeneratieve ziekte manifesteert zich meestal bij oudere personen en daarom wordt de initiële genetische afwijking vaak doorgegeven aan de het nageslacht.

Het is de afgelopen jaren duidelijk geworden dat psychiatrische aandoeningen als schizofrenie en autisme gezien moeten worden als hersenontwikkelingsaandoeningen met een zeer sterke erfelijk component. Dit wijst erop dat de opbouw van de hersenen in deze patiënten reeds in een zeer vroeg stadium als het ware ontspoord. Dit besef heeft bijgedragen aan de veranderende opvatting in de geneeskunde dat naast klassieke therapie vooral de kennis van de ontwikkelende hersenen een bijdrage moet gaan leveren voor het ontwikkelen van nieuwe, meer specifieke en effectievere medicatie voor deze groep van patiënten. Dit klinkt echter makkelijker dan het is. We zijn met onze kennis van het alfabet van hersenontwikkeling ongeveer bij de A van Aanvang. En misschien heeft dit alfabet wel meer dan 26 letters.

Het essentiële probleem waar we ons in bevinden is dat het onbekend is wat het biologisch defect is bij de hersenen van deze patiënten. Op dit moment worden patiënten geclassificeerd door ervaren dokters die heel goed het gedrag van dit soort patiënten kennen en daarmee bepalen wat de beste therapie is om de symptomen onder controle te krijgen met als doel de patiënt zo veel mogelijk op een normale manier in de maatschappij te laten functioneren. Het hoe en waarom deze patiënten zo afwijkend functioneren in hun hersenen is feitelijk onbekend en daarbij is er ook nog eens een heel spectrum aan afwijkingen die soms onder één noemer gebracht worden. Voor de afstemming en ontwikkeling van medicatie is het noodzaak dat we de stap nemen om begrip te krijgen in de relatie tussen gedrag van de patiënt en de hersenprocessen die dat gedrag veroorzaken en vooral hoe tijdens de ontwikkeling van de hersenen dat proces verstoord kan raken.

Een aanpak om dit probleem bij de horens te vatten die de afgelopen 5 tot 10 jaar enorm veel aandacht en financiële steun heeft gekregen is de genetica. Door het verkrijgen van de volledige humane DNA sequentie en de enorme technische ontwikkelingen is het mogelijk geworden om bij grote groepen patiënten de persoon-specifieke DNA sequentie te achterhalen ofwel deze in kaart te brengen. Op deze wijze heeft men geprobeerd om te kijken of er bepaalde gebieden zijn in ons DNA die mogelijk geassocieerd zijn met het verkrijgen van een complexe ziekte als schizofrenie of autisme. Naar mijn idee zijn de data die verkregen worden van deze studies niet erg informatief gebleken voor het gewenste inzicht in het ziekte proces. Er zijn vele belangwekkende publicaties verschenen omtrent dit onderwerp waarbij de groepen over elkaars heen buitelen om de gebieden in ons DNA aan te merken die dan toch belangrijk zijn voor het vergroten van de kans op het verkrijgen van de onderzochte aandoening. Het vervolg traject om dan te begrijpen hoe en waarom dat stuk van ons genoom dan die kans vergroot wordt veelal niet ingevuld. Daarnaast is men nu vooral bezig om de groepsgrootte van patiënten naar astronomische nummers te vergroten om nog gevoeliger, gebieden te kunnen associëren met hersenaandoening. Ik heb alle respect voor deze onderzoekers om hun volharding en hun enorme technologische vooruitgang. Toch ben ik van mening dat we even pas op de plaats moeten maken en ons moeten afvragen of deze aanpak met de enorme investering die er mee gepaard gaat ons wel dichterbij ons initiële doel brengt, namelijk begrijpen wat er nou exact mis gaat in de hersenen van psychiatrische patiënten. Ik wil hierbij stellen dat gelijke investeringen in fundamenteel onderzoek naar de processen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van de hersenen ons mogelijk dichterbij dat doel gebracht hadden dan nu het geval is. Dit gezegd hebbend, moet ik toegeven dat de hoge erfelijke component absoluut aangeeft dat er in de fundamenteel van ons genoom de oorzaak ligt van de initiële afwijking in de ontwikkeling van de hersenen bij de latere patiënten.

Een tak van onderzoek die hier mogelijk meer inzicht in kan geven is de epigenetica. De epigenetica werkt vooral aan processen die bijdragen aan de regulering van de toegankelijkheid van ons genoom om afgelezen ofwel gebruikt te worden voor gen expressie. Dit gaat dus een niveau hoger dan de basale regulering van het aflezen van genen zelf, die uiteindelijk als eiwit producten de bouwstenen vormen voor iedere cel. De epigenetica kan mogelijk processen blootleggen die gelinkt zijn aan specifieke gebieden op ons genoom waarbij het duidelijk kan worden waarom een bepaald deel van ons genoom, dat op zichzelf niet codeert voor een functionele component, toch essentieel kan zijn in de regulatie van een hele reeks functionele componenten. Het ontrafelen van dit soort processen kan ook essentieel zijn om begrip te krijgen waarom de humane cortex zo enorm geëxpandeert is in de evolutie ten opzichte van onze voorouders. Dat soort begrip kan ons dichterbij de oplossing brengen van complexe psychiatrische pathologieën.

Ook de directe gen afwijkingen of mutaties die voorkomen in de humane populatie zijn van groot belang. In deze patiënten is één gen aangedaan en dat geeft directe informatie over de functie van dat gen tijdens de hersenontwikkeling. Daarmee kan in een korte tijd een gedragsfunctie gerelateerd worden aan een moleculair biologisch proces in de hersenontwikkeling.

Een andere duidelijke vooruitgang in ons begrip van de relatie gen en gedrag is de ontwikkeling van technieken om genomische duplicaties en deleties heel nauwkeurig te markeren. Door families te volgen over verschillende generaties is het soms mogelijk om dit soort genomische afwijkingen zo te verkleinen in de analyse, dat er gebieden over blijven die slecht één gen overspannen. Op deze wijze is een sterk verband gelegd tussen het aantal kopieën van dat gen en het verkrijgen van de aandoening. Recent werk aan autisme heeft een aantal interessante aangrijpingspunten geboden voor verder functioneel onderzoek.

Een heel andere groep van hersenaandoeningen zijn die ziekten die niet een sterke erfelijke component dragen maar die geïnduceerd worden door de omgeving en speciaal door blootstelling tijdens de prenatale ontwikkeling aan medicatie ofwel drugs zoals bijvoorbeeld nicotine, alcohol of cocaïne. Er is relatief weinig bekend omtrent deze aandoeningen en de mogelijke interactie met erfelijke gevoeligheid is niet zo duidelijk. Wel zijn de algemene negatieve effecten bekend op de algemene ontwikkeling van bijvoorbeeld roken en alcohol. Het is echter niet goed bekend wat de exacte gevolgen zijn voor de hersenontwikkeling van deze kinderen. Deze onduidelijkheid kan ontstaan doordat de mogelijke afwijking zich misschien laat manifesteren of dat de hersenen een relatief flexibel systeem vormen, met als gevolg dat de aandoening zich niet altijd even sterk openbaart. Één van de belangrijke onderzoeksrichtingen die ik gevolgd heb in de afgelopen jaren beschrijft de invloed van selectieve serotonine heropname remmers, ofwel SSRI's, op de ontwikkeling van de hersenen na blootstelling tijdens de ontwikkeling. Deze middelen zijn ontwikkeld om in volwassen patiënten het niveau van het boodschapper molecuul serotonine te verhogen. Dit middel wordt ingezet bij depressieve patiënten en zijn zeer succesvol in het terugdringen van de symptomen van de depressie. Deze medicatie wordt door zeer veel mensen gebruikt, in de Verenigde Staten is het percentage opgelopen tot ongeveer 10 % van de bevolking. Dit heeft tot gevolg dat een enorm aantal van de vrouwen gedurende de zwangerschap SSRI medicatie gebruikt. Uit ons eigen onderzoek blijkt dat een veel gebruikte middel, Fluoxetine, de placenta passeert en daarmee wordt het ongeboren kind blootgesteld aan een relevante dosering van deze medicatie tijdens de ontwikkeling. Uit onderzoek in modellen is bovendien naar voren gekomen dat deze medicatie de ontwikkeling van de hersenen nadelig kan beïnvloeden hetgeen leidt tot een verhoogde angst in het gedragsrepertoire. Recent onderzoek in samenwerking met collega's van de Universiteit van Amsterdam heeft aangetoond dat de ontwikkeling van de cortex sterk beïnvloed wordt door serotonine met directe gevolgen voor het angst niveau in deze dieren. Beïnvloeding van het serotonine signaal door medicatie als SSRI's kan de opbouw van de hersenen dus op permanente wijze veranderen. Het bleek bovendien dat het geïnduceerde angst gedrag door SSRI blootstelling teniet kan worden gedaan door het weghalen van een serotonine receptor in de cortex. Daarmee is de relatie tussen de medicatie, de structurele wijzigingen in de hersenen tijdens de ontwikkeling en de ontwikkeling van meer angstig gedrag sterk toegenomen. Ik ben van mening dat medicatie die gegeven wordt aan zwangere vrouwen veel beter onderzocht moet worden op placenta transport en daarmee de blootstelling van de medicatie aan het ontwikkelende kind. Dit om te voorkomen dat we een hele generatie opzadelen met permanente hersenverandering die mogelijk weer behandeld moet worden met dezelfde medicatie. Dit is mogelijk het geval bij SSRI blootstelling en de daardoor geïnduceerde verhoogde angst bij nakomelingen.

Een gerelateerd probleem is het gebruik van amfetamine analogen door jonge kinderen, zoals Ritalin in

de behandeling van ADHD. Het is bekend dat de regulatie van het boodschapper molecuul dopamine gedurende de adolescentie fase kritisch is voor het functioneren in volwassenheid. Zaken als sociaal contact en spelen zijn sterke parameters voor het ontwikkelende gedrag waarbij het boodschapper molecuul dopamine een cruciale rol speelt. Interventie van dat gedrag, ofwel interventie door medicatie kan sterke afwijkingen veroorzaken. Het voorschrijven van amfetamine analogen als Ritalin bij kinderen legt mogelijk een bom onder het functioneren tijdens de volwassen fase, omdat deze stoffen de homeostase veranderen in het brein van het boodschapper molecuul dopamine. Het lijkt duidelijk dat dit soort medicatie een duidelijke verbetering geeft bij ADHD, het is alleen wel van belang dat medicatie die gegeven wordt in een fase waarbij het brein zich nog ontwikkeld, onvoorziene effecten kan hebben. Ook hier is de afwezigheid van gedegen lange termijn onderzoek een mogelijk complicatie die zich misschien pas in een zeer laat stadium gaat uiten.

Een steeds belangrijker wordende groep van aandoeningen van het zenuwstelsel, is die van zenuwceldegeneratie. Door de voortschrijdende vergrijzing is dit een probleem van formaat waar eigenlijk weinig tot geen oplossing voor is. De belangrijkste ziekten die hun oorsprong vinden in degeneratieve processen in de hersenen zijn Alzheimer en Parkinson. Ik zou hier graag verder in gaan op de ziekte van Parkinson omdat in dit geval de aandoening zich vooral manifesteert door het verdwijnen van dopamine neuronenvan de substantie nigra, een cel groep die mijn volledige aandacht heeft. Door het genetische testen van patiënten die een familiale vorm hebben van Parkinson is duidelijk geworden dat een heel aantal genen die vrij algemeen zorgen voor de homeostase in een cel, betrokken kunnen zijn bij een ogenschijnlijk specifieke aandoening als Parkinson. Het lijkt daarmee dat de dopamine neuronenvan de substantie nigra vooral extra gevoelig zijn voor vrij algemene verstoringen, waardoor deze aandoening zich daar het eerst manifesteert. De specificiteit ligt mogelijk dus niet bij de oorzaak van de ziekte maar bij de specifieke moleculaire opbouw van substantie nigra neuronenvan de gevoeligheid bepalen voor kleine afwijkingen in cel homeostase. Hiermee wordt het meteen duidelijk dat fundamenteel begrip van deze neuronenvan een noodzaak is indien we in willen grijpen in dit ziekteproces. Mijn onderzoek heeft zich in belangrijke mate beziggehouden met dit probleem met als doel begrip te krijgen van de processen die er voor zorgen dat dopamine neuronenvan geboren worden en zich kunnen specialiseren in de ontwikkelende hersenen. Dit werk heeft bijgedragen aan het ontrafelen welke moleculaire schakelaars, transcriptie factoren, essentieel zijn om specifieke functies, zoals het maken van het transmitter molecuul dopamine, te activeren. Terugkijkend op dat werk moet ik concluderen dat we inderdaad in staat zijn geweest om een beter begrip te krijgen van overleving en ontwikkeling van deze dopamine neuronenvan. Een van deze factoren is een zogenaamde kernreceptor, genaamd Nurr1, een eiwit dat in functie sterk lijkt op de oestrogeen receptor, bekend voor zijn rol in anticonceptie medicatie. Nurr1 blijkt een centrale rol te spelen in het activeren van het moleculair repertoire van dopamine neuronenvan. Het interessante is, dat dit eiwit samen kan werken met andere kernreceptoren die kunnen reageren op Vitamine A derivaten als retinoide zuur. Dit is een proces dat goed benaderbaar is voor specifieke ontwikkeling van nieuwe medicatie om de overblijvende dopamine neuronenvan in de ziekte van Parkinson te stimuleren hun werk te blijven doen en vooral om niet af te sterven.

3 Een concept voor fundamenteel onderzoek naar hersenontwikkeling.

Het hiervoor genoemde gevecht dat de onderzoeker levert om begrip te krijgen van hersenontwikkeling en de rol die dat proces speelt bij normale ontwikkeling en bij pathologie is bijna niet te winnen op het moment dat de hersenen als geheel bestudeerd worden. Het is daarom van essentieel belang om het onderzoek te versimpelen naar onderdelen van de hersenen die op het eerste gezicht simpel en eenduidig lijken. Het is deze aanpak die ons onderzoek de afgelopen 10 jaar heeft vormgegeven. We hebben gekozen om de rol te achterhalen van transcriptie factoren in de ontwikkeling van dopamine neuronenvan gelegen in het middenbrein. Deze aanpak heeft geleid tot de beschrijving van de moleculaire codes om deze neuronenvan te kunnen maken. Op dit moment worden die regels gebruikt om in het laboratorium vanuit embryonale stamcellen dopamine neuronenvan te maken. Het lijkt een ideaal toekomst beeld dat we in staat zijn om vanuit de patiënt eigen stamcellen die neuronenvan te maken die door pathologie, zoals bij de ziekte van Parkinson, verloren zijn geraakt. Dit klinkt allemaal prachtig maar heeft toch nog een lange weg te gaan. Uit ons onderzoek blijkt

namelijk dat het systeem waarvoor we gekozen hebben toch niet zo simpel was als eerst aangenomen. Het is gebleken dat het middenbrein dopamine systeem niet één systeem is maar vele verschillende, opgebouwd met uiterst verschillende moleculaire regels. De wetenschappelijke wereld heeft met enige moeite dit concept van subset specificatie nu omarmt. Het is niet verwonderlijk dat dit met enige weerstand is verlopen aangezien vele onderzoeksresultaten opnieuw geëvalueerd moeten worden in het licht van dit feit.

Wij hebben ons tot doel gesteld hier een leidende rol in te spelen en zijn in staat om de verschillende moleculaire aspecten in ogenschouw te nemen. In nationale en internationale samenwerkingen zijn we gestart met het achterhalen van de vroege codering tijdens de geboorte van dopamine neuronen over de longitudinale as van de ontwikkelende hersenen. Op deze wijze zijn we in staat de moleculaire processen te beschrijven die nodig zijn om de specifieke neuronale ontwikkeling op te starten. Daarnaast genereert de inventarisatie van de gen regulatie, benodigd voor het ontwikkelen van het uiteindelijke dopaminerge fenotype, de basis voor begrip van de moleculaire samenstelling van dopamine neuronen. Dat begrip kan een belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe medicatie in geval van pathologie.

4 Een blik op de toekomst.

De informatie die verkregen wordt in fundamenteel hersenonderzoek geeft geen aanleiding tot directe toepassing in kliniek of anderszins. Dit betekent overigens niet dat het niet essentieel is om deze informatie te vergaren. Recente ontwikkelingen in gen-therapie hebben aangetoond dat er op bescheiden schaal mogelijkheden zijn om specifieke gen defecten op te heffen door het ontbrekende stuk informatie terug te brengen in cellen. Daarnaast is fundamentele kennis van het functioneren van de hersenen essentieel om begrip te krijgen van een situatie waarbij de cellen niet goed functioneren en om manieren te ontwikkelen om dit disfunctioneren op te heffen.

Op de langere termijn liggen er mogelijk kansen voor het terug plaatsen van patiënt-eigen, in het lab gemaakte hersencellen. Door het re-programmeren van cellen die geïsoleerd worden uit een ander weefsel, kunnen neuronale voorloper cellen gemaakt worden, zogenaamde geïnduceerde pluripotente stam cellen. Deze cellen kunnen vervolgens in een specifiek ontwikkelingsprogramma gebracht worden om op deze wijze een specifieke hersencel te genereren. De cellen die op deze wijze verkregen worden, kunnen dan vervolgens getransplanteerd worden bij patiënten, die door pathologie specifieke hersencellen verloren hebben. Deze aanpak wordt bijvoorbeeld gevolgd bij de ziekte van parkinson, zei het nog niet in een klinische fase. De mogelijkheden van het manipuleren van stamcellen zijn in theorie verstrekkend, er blijft echter een goed fundament van begrip nodig van de onderliggende processen die de specifieke cel-differentiatie reguleren. Dit betekent dat er investeringen nodig zijn om dit onderzoek te faciliteren. Onderzoekers in Europa zijn zich dat terdege bewust getuige de planning van het “jaar van het brein” in 2013.

5 Fundamenteel onderzoek in Nederland.

Fundamenteel onderzoek staat in de breedte onder druk. Dit is vooral ontstaan door de zucht naar korte termijn oplossingen van regeringen, bedrijven en zelfs universiteiten. Daarnaast is het de geldingsdrang van bestuurders die graag een vlag willen kunnen zetten bij hun initiatieven. Nederland heeft behoefte aan een gedegen onderzoeksbeleid. Dit is noodzakelijk om het afkalven van onderzoek tegen te gaan. Door het systematisch terughalen van geld bij de universiteiten is er een kaalslag ontstaan die al heeft geleid tot het afstoten van onderzoeksrichtingen die op termijn niet genoeg opbrengen vanuit externe financiering of door te kleine studenten aantallen. Er is in Nederland een sterke support vanuit de bevolking voor onderzoek als je de getallen die daarover gerapporteerd zijn mag geloven. Echter het blijkt uit dezelfde getallen dat niemand daar ook werkelijk geld aan uit wil geven. Er ligt een duidelijke rol voor ons onderzoekers in het verschiet. We moeten de relevantie van ons werk duidelijk maken en meer in het publiek debat actief zijn. Daarnaast is het belangrijk om binnen Europa meer onderzoeksfinanciën terug te halen naar Nederland. Nederlandse onderzoekers zijn één van de meest succesvolle in het verkrijgen van onderzoekssubsidies vanuit de EU. Op hetzelfde moment zijn we echter ook het land dat erg weinig aanvragen indient. Dat kan betekenen dat het misschien niet nodig is voor Nederlandse onderzoekers omdat de nationale financiering

voldoende is. Dat is helaas niet waar. Ik ben de afgelopen jaren zelf getuige geweest van de grote hoeveelheden onderzoekstalenten in Nederland die tevergeefs een subsidie aanvraag ingediend hebben bij de Nederlandse organisatie voor wetenschappelijk onderzoek, NWO. Niet omdat de aanvraag in kwestie niet genoeg kwaliteit had maar omdat er domweg niet genoeg budget is om alle aanvragen die excellent zijn ook werkelijk te financieren. Ex-minister Plasterk heeft nog geprobeerd daar iets aan te doen door 100 miljoen extra te sluizen naar NWO. Helaas was dit geen nieuw geld maar is het eerst bij de universiteiten weggehaald. Daarmee is het draagvlak bij de universiteiten om onderzoek in de basis te ondersteunen verder verlaagd. In mijn ogen een nog slechtere aanpak zijn investeringen vanuit economische zaken die niet via NWO uitgezet worden, maar gebruikt worden om nieuwe instituten op te zetten. Het is op zich natuurlijk schitterend dat geld vanuit economische zaken naar onderwijs en onderzoek kan gaan, ik zou alleen willen pleiten om NWO zeggenschap te geven over die investeringen omdat aldaar een gedegen kwaliteitsprincipe en toetsing meer waarborgt dat het geld ook goed besteed wordt. Daarnaast is het dan ook niet nodig om een groot deel van het onderzoeksbudget te besteden aan het opzetten van een nieuw instituut dat misschien alleen maar tijdelijk in stand gehouden kan worden.

Ik ben van mening dat onderzoekers op al die net genoemde velden een actievere rol moeten gaan spelen om het wetenschappelijke klimaat in Nederland weer te gaan versterken. Dit betekent ook dat de scholing van onderzoekers niet ophoudt bij het verkrijgen van zuiver wetenschappelijke informatie. Er ligt een rol voor universiteiten om extra curriculaire scholing te waarborgen om op deze wijze externe financiering een impuls te geven in de goede richting.

6 Een woord van dank

Aan het eind van deze rede wil ik graag een woord van dank uitspreken.

Allereerst wil ik graag Professor Jan van Ree bedanken voor zijn voordracht en steun bij het verkrijgen van deze stimuleringsleerstoel: “Ontwikkelingsneurobiologie”. Professor van Ree heeft in zijn hoedanigheid als manager onderwijs en onderzoek van de UMC-divisie “hersenen” mede inhoud gegeven aan het onderzoeksprogramma van onze afdeling en alhoewel we het vaak oneens waren omtrent het te volgen beleid heeft hij een belangrijke rol gespeeld in het geven van de ruimte die nodig was om een goed stuk onderzoek neer te zetten

Prof. Peter Burbach wil ik graag bedanken omdat hij me de kans gegeven heeft mezelf te ontwikkelen en omdat hij me de ruimte heeft gegeven een eigen onderzoekslijn op te zetten en uit te bouwen. Daarnaast wil ik hem graag bedankt voor de samenwerking die vooral in het begin een grote inspiratie is geweest en tot mooie onderzoeksresultaten heeft geleid.

Ik wil graag Professor Willem Hendrik Gispen bedanken voor zijn vertrouwen in mijn vaardigheden en mijn potentie om iets te bereiken in de wetenschap. Hij heeft de beslissing genomen mij een aanstelling aan te bieden en heeft daarmee de weg geopend die tot vandaag heeft geleid. Zijn on-orthodoxe manier van leiding geven is voor mij steeds een stimulans geweest om door te gaan en het heeft me op persoonlijk vlak veel plezier gebracht in mijn werk en daarbuiten. Daarnaast heeft hij als rector magnificus een essentiële rol gespeeld in de totstandkoming van de HIPO beurs. Deze beurs heeft mij in staat gesteld nieuwe plannen tot uitvoer te brengen en heeft de financiële overbrugging geleverd op een heel belangrijk moment in mijn carrière.

Ik wil graag de Parkinson Foundation USA bedanken voor hun support, zij waren de eerste die inzagen dat fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van dopamine neuronen relevant kan zijn voor het genereren van nieuwe oplossingen voor de ziekte van Parkinson.

Ik wil NWO-ALW bijzonder bedanken, zij dragen fundamenteel onderzoek een warm hart toe en hebben mij in staat gesteld mijn onderzoek uit te voeren op een schaal en niveau die zonder hun steun niet mogelijk was.

Ik wil graag mijn mede BAMI man Professor Freek Beekman bedanken voor zijn tomeloze inzet in de wetenschap en de mogelijkheid die dat geboden heeft voor het live bekijken van dopamine systemen en het verkrijgen van onze BAMI subsidie, voor niet ingewijden “BAMI” staat voor Brain Analyses through Molecular Imaging.

Marjet Woudenberg, je bent als coach iemand die op de achtergrond meespeelt, ik heb enorm veel van je geleerd de afgelopen jaren niet alleen over mijzelf maar ook hoe je zaken aan moet pakken die niet direct op het wetenschappelijke vlak liggen. Je was ook een van de eerste personen die tegen me durfde te zeggen dat ik een keer mijn mond moet houden, zeer verhelderend en fijn om zo'n open verstandhouding te kunnen hebben in een professionele omgeving.

Ik wil graag de alle leden van mijn onderzoeksteam als geheel bedanken voor hun inzet, zonder een goed team krijg je niets voor elkaar. Niet alleen in het lab zijn jullie een grote inspiratie ook daarbuiten en vooral in de Jacuzzi.

Speciaal wil ik Simone Smits noemen, je was mijn eerste AIO, betaald uit een autisme project van Peter Burbach en mijzelf. Samen hebben we de eerste stappen gezet om begrip te krijgen hoe en waar dopamine neuronen zich ontwikkelen en samen hebben we het concept van subset specificatie ontwikkeld. Het was een bijzondere tijd waar ik nog steeds met veel plezier aan terug denkt.

Ook wil ik graag Frank Jacobs bedanken. Je was een van de meest getalenteerde AIO 's die ik heb gekend. Je hebt een belangrijke bijdrage geleverd aan de vernieuwing en verdieping, en je kritische geluid heeft ervoor gezorgd dat ik steeds scherp moest blijven. Ik hoop in de toekomst nog veel samen te werken aan cortex ontwikkeling.

Marco Hoekman, met een pauze van een paar jaar zijn we nu toch al weer meer dan 10 jaar in onderzoek actief. Jouw rustige en nuchtere visie op het doen van onderzoek noopt mij soms tot wanhoop maar is ook een inspiratie om de kernwaarden van onderzoek niet uit het oog te verliezen. Ik waardeer je vriendschap en support enorm en onze initiatieven op het gebied van "Clock" regulatie en corticale ontwikkeling gaan de wereld nog verrassen, nu alleen nog geld regelen.

Ik wil graag al mijn vrienden bedanken voor hun support, advies, vriendschap en speciaal het kleding advies van Stefan en Eric. Ik beloof jullie allemaal dat als ik weer ga verhuizen dat ik dan een verhuisbedrijf inschakel.

Ik wil graag mijn vader en moeder bedanken voor hun support en de mogelijkheid die zij geboden hebben om alle opleidingen te volgen die nodig waren om dit vandaag te bereiken. Helaas kan mijn vader er niet bij zijn maar ik denk dat hij vandaag een goede dag gehad zou hebben.

Als laatste en belangrijkste Jenneke, Anne en Jasmijn. Jullie zijn het belangrijkste in mijn leven, het eerste waar ik aan denk als ik opsta en het laatste wanneer ik naar bed ga. Jullie bestaan leert mij relativeren en te beseffen wat echt belangrijk is.

Ik heb gezegd.